

Profilaxis antitrombótica en pediatría

Dra. Graciela Schwalb



**SUPLEMENTO DE
LA REVISTA DE
LA SOCIEDAD
ARGENTINA DE
HEMATOLOGIA**

*Unidad de Hematología. Hospital de Niños "Ricardo Gutiérrez".
Ciudad Autónoma de Buenos Aires.
e-mail: grs64@fibertel.com.ar*

HEMATOLOGIA, Suplemento I: 45-48
Diciembre, 2006

INTRODUCCIÓN

El reconocimiento de los eventos trombóticos (ET) en Pediatría se ha incrementado en los últimos años, en especial en centros de alta complejidad.

Sin embargo, la mayoría de las recomendaciones y sugerencias, son extrapoladas de las utilizadas en la población adulta.

Existen múltiples variables, que justifican la necesidad de pautas propias, aplicadas a este particular grupo de pacientes:

1. La epidemiología de los ET.
2. Los cambios dinámicos del sistema de hemostasia a lo largo de la infancia, afectan no sólo la frecuencia y la historia natural de los ET, sino también la respuesta a los agentes terapéuticos utilizados para el tratamiento de los mismos.
3. La farmacocinética y farmacodinámica de las drogas es dependiente de la edad.
4. La presencia de patología y drogas concomitantes.
5. Diferencias en la dieta (leche materna, maternizadas, etc.).
6. Dificultad para realizar algunos estudios diagnósticos.
7. Ausencia en el mercado de formulaciones pediátricas.

En suma, el manejo de niños con ET difiere significativamente del de los adultos.

A continuación, se detallan las patologías que con más frecuencia requieren el uso de profilaxis primaria, indicando en cada caso, el nivel de recomendación y las controversias al respecto.

ENFERMEDAD VALVULAR CARDÍACA

La Enfermedad Valvular Cardíaca puede ser aislada, parte de una enfermedad cardíaca más compleja o el resultado del tratamiento de una cardiopatía congénita.

La TVP, la disfunción valvular secundaria a trombosis y el ACV isquémico son las complicaciones más serias del reemplazo valvular.

La incidencia de estas complicaciones y su relación con la profilaxis utilizada, ha sido descrita en numerosas series de casos: 5.7-27%/año en pacientes sin AO (definición), 1.1- 6.8%/año en paciente con profilaxis con AAS y/o dipiridamol y 2.5-3.5%/año en pacientes bajo profilaxis con warfarina.

Debido a la ausencia de estudios controlados en niños, se surge utilizar las mismas recomendaciones que para los pacientes adultos.

MIOCARDIOPATÍA DILATADA (MCD)

Las cardiomiopatías son un grupo heterogéneo de desórdenes que se clasifican en:

Miocardopatía dilatada: 60%.

Miocardopatía hipertrófica: 25%.

Miocardopatía no clasificadas: 12%.

Miocardopatía restrictiva: 3%.

La MCD se define como la reducción de la función ventricular sistólica en $-2DS$ del normal para la edad y/o fracción de acortamiento menor a 20%, en presencia de síntomas o historia familiar de MCD.

La media de edad de presentación es 7.5 meses, presentándose el 80% de los casos antes del año de vida.

Profilaxis antitrombótica en pediatría

Dra. Graciela Schwalb



SUPLEMENTO DE
LA REVISTA DE
LA SOCIEDAD
ARGENTINA DE
HEMATOLOGIA

Unidad de Hematología. Hospital de Niños "Ricardo Gutiérrez".
Ciudad Autónoma de Buenos Aires.
e-mail: grs64@fibertel.com.ar

HEMATOLOGIA, Suplemento I: 45-48
Diciembre, 2006

INTRODUCCIÓN

El reconocimiento de los eventos trombóticos (ET) en Pediatría se ha incrementado en los últimos años, en especial en centros de alta complejidad.

Sin embargo, la mayoría de las recomendaciones y sugerencias, son extrapoladas de las utilizadas en la población adulta.

Existen múltiples variables, que justifican la necesidad de pautas propias, aplicadas a este particular grupo de pacientes:

1. La epidemiología de los ET.
2. Los cambios dinámicos del sistema de hemostasia a lo largo de la infancia, afectan no sólo la frecuencia y la historia natural de los ET, sino también la respuesta a los agentes terapéuticos utilizados para el tratamiento de los mismos.
3. La farmacocinética y farmacodinámica de las drogas es dependiente de la edad.
4. La presencia de patología y drogas concomitantes.
5. Diferencias en la dieta (leche materna, maternizadas, etc.).
6. Dificultad para realizar algunos estudios diagnósticos.
7. Ausencia en el mercado de formulaciones pediátricas.

En suma, el manejo de niños con ET difiere significativamente del de los adultos.

A continuación, se detallan las patologías que con más frecuencia requieren el uso de profilaxis primaria, indicando en cada caso, el nivel de recomendación y las controversias al respecto.

ENFERMEDAD VALVULAR CARDÍACA

La Enfermedad Valvular Cardíaca puede ser aislada, parte de una enfermedad cardíaca más compleja o el resultado del tratamiento de una cardiopatía congénita.

La TVP, la disfunción valvular secundaria a trombosis y el ACV isquémico son las complicaciones más serias del reemplazo valvular.

La incidencia de estas complicaciones y su relación con la profilaxis utilizada, ha sido descrita en numerosas series de casos: 5.7-27%/año en pacientes sin AO (definición), 1.1- 6.8%/año en paciente con profilaxis con AAS y/o dipiridamol y 2.5-3.5%/año en pacientes bajo profilaxis con warfarina.

Debido a la ausencia de estudios controlados en niños, se surge utilizar las mismas recomendaciones que para los pacientes adultos.

MIOCARDIOPATÍA DILATADA (MCD)

Las cardiomiopatías son un grupo heterogéneo de desórdenes que se clasifican en:

Miocardopatía dilatada: 60%.

Miocardopatía hipertrófica: 25%.

Miocardopatía no clasificadas: 12%.

Miocardopatía restrictiva: 3%.

La MCD se define como la reducción de la función ventricular sistólica en $-2DS$ del normal para la edad y/o fracción de acortamiento menor a 20%, en presencia de síntomas o historia familiar de MCD.

La media de edad de presentación es 7.5 meses, presentándose el 80% de los casos antes del año de vida.

Los síntomas más frecuentes son: muerte súbita (3-5%) e insuficiencia cardíaca congestiva (89%).

El 14% de los pacientes tienen una historia familiar positiva.

En material de biopsia miocárdica, realizada en los primeros dos meses del diagnóstico, el 40% de los pacientes presentan miocarditis linfocitaria.

EVOLUCIÓN

Pese a los avances en la terapéutica de otras patologías cardíacas, la aún MCD representa el 40% de las causas de Transplante Cardíaco en niños y adultos jóvenes.

Durante el seguimiento, el 60% de los pacientes mejoran su función sistólica, pero sólo el 10% la normaliza.

Un significativo porcentaje de los pacientes (20-25%) desarrollan insuficiencia cardíaca progresiva y 7% de los mismos fallecen.

No hay estudios que demuestren la efectividad de la profilaxis antitrombótica en niños con MCD.

Sin embargo, basados en la experiencia en adultos, la alta incidencia de ACV y TEP (30%) durante la evolución y/o en el período pre-transplante, se recomienda la profilaxis primaria con AO (RIN 2-3).

SÍNDROME NEFRÓTICO (SN)

La incidencia de trombosis en pacientes con SN es de 4.4%-27% de acuerdo a distintas series, este rango refleja las diferencias entre el diagnóstico clínico y los métodos objetivos de imágenes.

El 61% de los pacientes, desarrollan el ET en los primeros tres meses del diagnóstico del SN:

Localización: TVR: 30%, TEP: 20%, TVP: 20% y TA: 21%.

Las alteraciones más frecuentes de la hemostasia son: aumento de fibrinógeno, FVII, FVIII, FII, FV, FX y FXIII y disminución en los niveles de: AT, FXII, PC, y PS.

El t-PA y PAI-1 están aumentados.

Factores de Riesgo propuestos para ET: FVIII > 150%, I (definición) > 600 mg/dL, Dímero D > 1000 mg/dL, trombocitosis, proteinuria masiva y niveles de albúmina plasmática < 2g%, AT < 50%, resistencia a corticoides, glomerulonefritis focal y segmentaria o SN congénito.

Hasta el momento el beneficio de la profilaxis primaria no es claro.

En ausencia de otra información, la profilaxis primaria debería ser considerada en niños con SN refractario al tratamiento convencional (corticoides), recidivante y con biopsia renal desfavorable (no cambios mínimos).

TROMBOFILIA HEREDITARIA Y ADQUIRIDA

La mayoría se los ET en Pediatría, presentan una o más condiciones predisponentes: cáncer, cardiopatía congénita, trauma, nutrición parenteral total, etc.

Los accesos vasculares están presentes en el 90% de los ET en neonatos y en el 60% de los niños mayores de 1 año de edad.

Por lo tanto la contribución de la trombofilia adquirida y congénita, en el desarrollo de un ET no es clara.

La prevalencia de marcadores de trombofilia en niños con TVP es altamente variable, desde 78% en el Registro Alemán (incluyendo Trombosis arterial y stroke) al 10% en el Registro Canadiense. Esta variabilidad refleja diferencias en el diseño de los estudios, tamaño de la muestra, selección de los pacientes y definiciones de estados de trombofilia.

Esta situación genera serios interrogantes a la hora de definir el rol de la trombofilia en la etiopatogenia de los ET, en la necesidad de la investigación de laboratorio y de tromboprofilaxis.

La relación entre ET y trombofilia ha sido definida para la deficiencia de: AT, PC, PS, presencia de FVL heterocigota y mutación en el gen de la Protombina G 20210 A, en especial en pacientes adolescentes y en ET espontáneos y recurrentes. En tanto la prevalencia en cohortes no seleccionadas es similar o levemente superior a la población general.

ALGUNAS CUESTIONES CRÍTICAS EN NIÑOS CON DESÓRDENES PROTOMBÓTICOS CONGÉNITOS

- ¿La profilaxis antitrombótica (PA) a largo plazo está siempre indicada en pacientes asintomáticos? Probablemente la profilaxis prolongada no esté indicada en la mayoría de los niños, ya que, sólo una pequeña proporción presentará un ET. Sin embargo, debe considerarse cada caso individualmente, en función del desorden presente y de la historia familiar.
- ¿La PA intermitente está indicada en presencia de 1 o más factores de riesgo adquiridos? Para niños con ET previo, la anticoagulación intermitente está indicada en caso de exposición a un factor de riesgo trombogénico. En pacientes sin antecedentes trombóticos la tromboprofilaxis debe evaluarse individualmente.
- ¿Cuál es la conducta adecuada en pacientes con trombofilia congénita y un primer ET? Se sugiere 3 a 6 meses de AO en pacientes con un factor de riesgo transitorio y ET no extenso y parcialmente resuelto.
- ¿Y ante un segundo ET? Está indicada la AO prolongada.

En la actualidad, se sugiere la AO permanente (RIN 2-3) en los siguientes casos:

- Dos o más ET espontáneos.
- ET espontáneo en pacientes con deficiencia de AT o SAF.
- ET espontáneo que comprometa la vida.
- ET espontáneo en un sitio inusual.
- ET espontáneo en presencia de más de un defecto protrombótico congénito.

CIRUGÍA DE FONTAN-KREUTZER (CFK) Y SUS VARIANTES

La CFK consiste en desviar el Retorno Venoso Sistémico a la Arteria Pulmonar vía la Aurícula Derecha (AD).

Está indicada en cardiopatías en las que la circulación biventricular no es posible. El ventrículo único funciona como "bomba" hacia la circulación sistémica.

La CFK, es funcionante, en la medida en que la resistencia de la circulación pulmonar sea baja, ya que el flujo pulmonar depende exclusivamente de la presión venosa sistémica.

Si bien, la CFK, fue originalmente ideada para la corrección de la Atresia Tricuspidéa, está actualmente indicada en una gran variedad de cardiopatías congénitas:

Transposición de Grandes Vasos, Atresia Pulmonar, Doble Inlet VD, Doble Inlet VI, Hipoplasia de VI, Defectos del Septum Ventricular, Anomalía de Ebstein.

Luego de la descripción original, se introdujeron una serie de modificaciones:

1. Conexión Directa Atrio-Pulmonar.
2. Conexión Cavo-Pulmonar Total (Túnel Lateral).
3. Conexión Cavo-Pulmonar con colocación de un Tubo Intracardíaco.
4. Conexión Cavo-Pulmonar con colocación de un Tubo Extracardíaco.
5. Presencia de Fenestraciones: la caída brusca de la Presión Pulmonar es una de las consecuencias del Procedimiento de Fontan y conduce a insuficiencia cardíaca por disminución de la precarga al VI. Para paliar esta situación, la fenestración crea una comunicación entre la circulación de Fontan y la AI.

Actualmente la mortalidad de la CFK es de 10% y la incidencia de ET venosos o arteriales (en especial ACV) de acuerdo a la literatura, 3-19%, en cada caso.

Una vez ocurrido el ET la evolución es:

- Resolución Completa: 48%.

- Extensión, Embolización o Resolución Incompleta: 27%
- Recurrencia y Síndrome Postflebítico: 23%
- Mortalidad: 25%.

Factores de Riesgo asociados a ET

En la literatura, hay diversos autores que han intentado definir algún factor de riesgo en el desarrollo de ET. Sin embargo, ni la edad, tipo de cirugía, uso de circuitos valvulados o no, presencia de fenestraciones, tipo de material protésico, factores hemodinámicos, cambios en los niveles de factores e inhibidores de la coagulación, han demostrado tener un impacto significativo.

Sólo un estudio, publicado por Odegard y col., correlacionó niveles de FVIII > 150% con aumento de la presión en la VCS y desarrollo de ET.

Respecto al momento, luego de la cirugía, en que se producen los ET, hay fuerte evidencia que sugiere que los mismos ocurren de manera bimodal. Un primer pico en los tres meses postcirugía, que corresponde al 50% de los eventos y alcanza el 70% en el curso del primer año y, luego de un "plateau", un segundo pico que se extiende aún después de 10 años.

Profilaxis primaria

En una exhaustiva revisión de la literatura realizada por Monagle y col. en el año 2002, luego de evaluar los 51 estudios disponibles concluyó: "Pese a la clara evidencia, que los ET son un problema clínico relevante en pacientes sometidos a cirugía de Fontan, no hay ningún ensayo prospectivo, controlado, randomizado, cuyo "endpoint" primario sea la incidencia de ET, y que, por lo tanto, permita realizar una recomendación sobre el tipo, intensidad y duración de la profilaxis antitrombótica".

Lo que está claramente definido, es la necesidad de algún tipo de profilaxis: AAS y/o Heparina o AO, ya que los ET en pacientes sin profilaxis, son significativamente más frecuentes, que en aquellos que reciben alguna modalidad de la misma.

Sin embargo, el número de pacientes incluidos en distintas publicaciones, no permiten concluir acerca de tipo de esquema más beneficioso.

La actual recomendación es: AAS 5mg/kgd o Heparina a dosis terapéuticas, seguido de AO (RIN 2-3). Grado 2C.

TROMBOSIS ASOCIADA A CATÉTER

El 70% de los ET en Pediatría están asociados a catéteres y vías venosas centrales. Su frecuencia está

probablemente subestimada, por la ausencia de guías respecto del cuidado y control de los mismos.

Otro tipo de catéteres, utilizados frecuentemente en la práctica clínica, son los colocados para NTP. De acuerdo a distintas publicaciones entre el 30-40% y hasta 75% de estos catéteres presentan, sin adecuada profilaxis, un ET asociado.

El riesgo de los ET, además de las complicaciones agudas, son las secuelas a largo plazo: episodios recurrentes y Síndrome Postflebitico.

Sin embargo, pese a su impacto clínico, no hay recomendaciones de profilaxis antitrombótica en niños con catéteres venosos centrales.

El cierre precoz de dos ensayos clínicos: PROTEKT y REVIVE han frustrado las expectativas de contar con una recomendación basada en estudios con pacientes pediátricos.

La frecuencia y las secuelas, a corto y largo plazo, de los ET asociados a catéteres, requieren la urgente realización de ensayos clínicos prospectivos, multicéntricos, de profilaxis primaria en niños con catéteres venosos.

Por el momento, se recomienda:

1. No utilizar profilaxis primaria en forma rutinaria. (Grado 1B).
2. Para niños con catéteres para NTP, se sugiere AO (RIN 2-2.5) continua o alternante, los 3 primeros meses luego de su colocación y luego de cada recambio. (Grado 2C).

COMENTARIO

Pese al constante aumento de episodios tromboticos en la edad pediátrica y a su impacto clínico, tanto a corto como a largo plazo, no hay, hasta el momento guías propias que permitan realizar recomendaciones con un alto grado de evidencia.

Por este motivo, muchas de las actuales sugerencias, son extrapoladas de estudios en pacientes adultos.

El desafío futuro, quizás consista en lograr un importante número de estudios internacionales controlados, multicéntricos, randomizados, que brinden pautas claras y confiables, para mejorar el cuidado de una población profundamente particular, en cuanto a la fisiología y fisiopatología, del sistema de hemostasia y de las diversas manifestaciones de los ET respectivamente.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Thromboembolic Complications during Infancy and Childhood. Andrew, M; Monagle, P; Brooker, L. 2000. B.C. Decker Inc. Hamilton. London.
2. Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 126/ 3/ Sept 2004, Suppl.
3. Andrew, M; David, M et al. VTE in children: First analyses of the Canadian Registry of VTE. *Blood* 1994; 83: 1251-7.

4. Solymar L; Rao PS et al. Prosthetic valves in children and adolescents. *Am. Heart J* 1981; 121: 557-68.
5. Sade R, Crawford FJ. Valve Protheses in children: a reassessment of anticoagulation. *Journal Thrombosis and Haemostasis*, 1: 915-921, 2003.
6. Arnold Strauss, M.D. and James Lock M.D. Pediatric Cardiomyopathy- A Long Way to Go. *N Engl J Med* 2003; 348: 17. April, 24.
7. Steven, Lipshultz, M.D et al. The Incidence of Pediatric Cardiomyopathy in Two Regions of the United States. *N Engl J Med* 2003; 348: 1647-55.
8. Alan W. Nugent M.B., M.S. et al. The Epidemiology of Childhood Cardiomyopathy in Australia. *N Engl J Med* 2003; 348: 1639-46.
9. Ivan Malcic et al. Epidemiology of Cardiomyopathies in children and adolescents: a retrospective study over the last 10 years. *Cardiol Young* 2002; 12: 253-259.
10. Baker, David W.M.D. Management of Heart failure: IV. Anticoagulation for Patients With Heart Failure due Left Ventricular Systolic Dysfunction. *JAMA* Vol 272 (20). Nov 23, 1994; 1614-1618.
11. S. Ravel- Vilik, et al. Prothrombotic conditions in a unselected cohort of children with venous thromboembolic disease. *Journal Thrombosis and Haemostasis* 2003; 1: 915-921.
12. K. A. Bauer. Management of Thrombophilia. *Journal Thrombosis and Haemostasis* 2003; 1: 1429-1434.
13. Uri Seligsohn, M. D, and Aharon Lubetsky, M.D. Genetic Susceptibility to Venous Thrombosis. *N Engl J Med*, Vol. 344, N.16. April 19, 2001.
14. Monagle, Paul MBBS et al. Editorial: Thromboembolic Complications After Fontan Procedures-The Role of Prophylactic Anticoagulation. *J Thorac Cardiovasc Surg* Vol 115 (3): March 1998; 493-498.
15. Raif G Seipelt, MD, et al. Thromboembolic Complications After Fontan Procedures: Comparison of Different Therapeutic Approaches. *Ann Thorac Surg* 2002; 74: 556-62.
16. Marshall L Jacobs et al. Fontan's Operation: Is Aspirin Enough? Is Coumadin too Much? *Ann Thorac Surg* 2002; 73: 64-68.
17. C.B. Mahnke et al. Anticoagulation and Incidence of Late Cerebrovascular Accidents Following The Fontan Procedure. *Pediatr Cardiol* 2005; 26: 56-61.
18. Marshall L Jacobs, MD. The Fontan Operation: Thromboembolism and anticoagulation: A Reappraisal of the single bullet theory. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005 Vol 129 (3) 491-495.
19. K. C. Odegard, MD et al. Procoagulant and anticoagulant factor abnormalities following the Fontan procedure: Increased FVIII may predispose to thrombosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 125: 1260-7.
20. Fiona Newall, BSc. Warfarin Therapy in Children who Require Long-Term Total Parenteral Nutrition. *Pediatrics* Vol 112, N° 5. Nov 2003.
21. Chistel, Beck et al. Incidence and Risk Factor of Catheter-related deep vein thrombosis in a Pediatric Intensive Care Unit: A Prospective Study. *J Pediatr* 1998; 133: 237-41.
22. Patricia Massicotte y col. An open-label randomized controlled trial of low molecular weight heparin for the prevention of central venous line-related thrombotic complications in children: PROTEKT trial. *Thrombosis Research* 2003; 109: 101-108.
23. Patricia Massicotte y col. An open-label randomized controlled trial of low molecular weight heparin compared to heparin and coumadin for the treatment of central venous thromboembolic events in children: the REVIVE trial. *Thrombosis Research* 2003; 109: 85-92.
24. Patricia Massicotte y col. Central venous catheter related thrombosis in children: Analysis of the Canadian Registry of Venous Thromboembolic Complications. *J Pediatr* 1998; 133: 770-6.